

II

*(Comunicaciones)*COMUNICACIONES PROCEDENTES DE LAS INSTITUCIONES, ÓRGANOS
Y ORGANISMOS DE LA UNIÓN EUROPEA

COMISIÓN EUROPEA

Directrices**de 19 de marzo de 2015****sobre prácticas correctas de distribución de principios activos para medicamentos de uso humano****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

(2015/C 95/01)

Introducción

Las presentes directrices se basan en el artículo 47, párrafo cuarto, de la Directiva 2001/83/CE ⁽¹⁾.

Siguen los mismos principios que subyacen a las directrices de EudraLex, volumen 4, parte II, capítulo 17, en lo que respecta a la distribución de principios activos y a las directrices, de 5 de noviembre de 2013, sobre prácticas correctas de distribución de medicamentos para uso humano ⁽²⁾.

Estas directrices constituyen, por sí mismas, una orientación sobre prácticas correctas de distribución para importadores y distribuidores de principios activos destinados a medicamentos de uso humano. Complementan las normas de distribución que figuran en las directrices de EudraLex, volumen 4, parte II, y se aplican también a los distribuidores de principios activos que ellos mismos fabrican.

Las actividades de fabricación relativas a principios activos, como el reenvasado, el reetiquetado o la división, están sujetas al Reglamento Delegado (UE) n° 1252/2014 de la Comisión ⁽³⁾ y a lo dispuesto en EudraLex, volumen 4, parte II.

Se aplican requisitos adicionales a las operaciones de importación de principios activos, según lo establecido en el artículo 46 *ter* de la Directiva 2001/83/CE.

Los distribuidores de principios activos para medicamentos de uso humano seguirán estas directrices a partir del 21 de septiembre de 2015.

CAPÍTULO 1 — ÁMBITO DE APLICACIÓN

- 1.1. Las presentes directrices se aplican a la distribución de principios activos, tal como se definen en el artículo 1, punto 3 *bis*, de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos para uso humano. Según dicha disposición, un principio activo es toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico médico.

⁽¹⁾ Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

⁽²⁾ DO C 343 de 23.11.2013, p. 1.

⁽³⁾ Reglamento Delegado (UE) n° 1252/2014 de la Comisión, de 28 de mayo de 2014, por el que se completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a principios y directrices de prácticas correctas de fabricación de principios activos para medicamentos de uso humano (DO L 337 de 25.11.2014, p. 1).

- 1.2. A efectos de las presentes directrices, la distribución de principios activos engloba todas las actividades consistentes en adquirir, importar, conservar, suministrar o exportar principios activos, salvo la intermediación.
- 1.3. Las presentes directrices no se aplicarán a las sustancias intermedias de los principios activos.

CAPÍTULO 2 — SISTEMA DE CALIDAD

- 2.1. Los distribuidores de principios activos crearán y mantendrán un sistema de calidad que establezca responsabilidades, procesos y principios de gestión del riesgo. En EudraLex, volumen 4, parte III, pueden encontrarse ejemplos de los procesos y la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad: documentos relativos a prácticas correctas de fabricación, directriz Q9 de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) relativa a la gestión de riesgos para la calidad (ICH Q9).
- 2.2. El sistema de calidad estará dotado de los recursos necesarios, personal competente y locales, equipos e instalaciones adecuados y suficientes. Garantizará que:
 - i) los principios activos se adquieran, importen, conserven, suministren o exporten siguiendo las prácticas correctas de distribución de principios activos,
 - ii) las responsabilidades de la dirección se especifiquen claramente,
 - iii) los principios activos se entreguen a sus destinatarios legítimos en un plazo adecuado,
 - iv) los registros se realicen en el momento en que se lleva a cabo la actividad,
 - v) las desviaciones de los procedimientos establecidos se documenten y se investiguen,
 - vi) se adopten medidas correctivas y preventivas adecuadas para corregir y evitar desviaciones, de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad,
 - vii) se evalúen los cambios que puedan afectar al almacenamiento y la distribución de principios activos.
- 2.3. Al elaborar o modificar el sistema de calidad se tendrán en cuenta el tamaño, la estructura y la complejidad de las actividades del distribuidor.

CAPÍTULO 3 — PERSONAL

- 3.1. El distribuidor designará a una persona en cada uno de los lugares donde lleve a cabo actividades de distribución, a la que otorgará una autoridad y una responsabilidad definidas para velar por la aplicación y el mantenimiento del sistema de calidad. La persona designada cumplirá sus responsabilidades personalmente. Podrá delegar funciones, pero no responsabilidades.
- 3.2. Las responsabilidades de todo el personal que participe en la distribución de principios activos se especificarán por escrito. El personal recibirá formación en materia de prácticas correctas de distribución de principios activos. Tendrá las competencias y la experiencia adecuadas para garantizar que los principios activos se manipulan, almacenan y distribuyen adecuadamente.
- 3.3. El personal recibirá formación inicial y continua sobre su papel, basada en procedimientos escritos y de conformidad con un programa de formación escrito.
- 3.4. Se llevará registro de toda la formación, cuya eficacia se evaluará y documentará periódicamente.

CAPÍTULO 4 — DOCUMENTACIÓN

- 4.1. La documentación comprende todos los procedimientos, instrucciones, contratos, registros y datos escritos, en papel o en formato electrónico. La documentación estará disponible y será fácil de conseguir. Toda la documentación relacionada con el cumplimiento por parte del distribuidor de estas directrices se pondrá a disposición de las autoridades competentes que la soliciten.
- 4.2. La documentación será lo suficientemente completa respecto al alcance de las actividades del distribuidor y estará redactada en una lengua que entienda el personal. Estará redactada en un lenguaje claro e inequívoco y no contendrá errores.

- 4.3. Cualquier modificación de la documentación irá firmada y fechada; la modificación no impedirá leer la información original. Cuando proceda, se registrarán los motivos de la modificación.
- 4.4. Cada trabajador tendrá fácil acceso a toda la documentación necesaria para las tareas realizadas.

Procedimientos

- 4.5. Se recogerán en procedimientos escritos las actividades de distribución que afectan a la calidad de los principios activos: la recepción y el control de las entregas, el almacenamiento, la limpieza y el mantenimiento de los locales (incluido el control de plagas), el registro de las condiciones de almacenamiento, la seguridad de las existencias del almacén y de los envíos en tránsito, lo que se haya retirado de las existencias vendibles, la manipulación de los productos devueltos, los planes de retirada, etc.
- 4.6. Los procedimientos serán aprobados, firmados y fechados por la persona responsable del sistema de calidad.
- 4.7. Se prestará atención a utilizar procedimientos válidos y aprobados. Los documentos se revisarán periódicamente y se mantendrán actualizados. El control de las versiones se aplicará a los procedimientos. Existirá un sistema que, tras la revisión de un documento, impida el uso involuntario de la versión antigua. Los procedimientos reemplazados u obsoletos se eliminarán de las estaciones de trabajo y se archivarán.

Registros

- 4.8. Los registros serán claros y se efectuarán en el momento en que se realiza cada operación y de forma que todas las actividades o acontecimientos significativos sean trazables. Los registros se conservarán durante un mínimo de un año después de la fecha de caducidad del lote del principio activo al que se refieren. Cuando un principio activo tenga asignadas fechas de reanálisis, se conservarán los registros durante al menos tres años después de la distribución completa del lote.
- 4.9. Se conservarán registros de compra y venta, indicando la fecha de compra o suministro, la denominación del principio activo, el número de lote y la cantidad recibida o suministrada, y el nombre y la dirección del proveedor y del fabricante original, si son distintos, o del agente de transporte y/o del destinatario. Los registros garantizarán la trazabilidad del origen y el destino de los productos, de modo que pueda identificarse a todos los proveedores o a todos los destinatarios de un principio activo. Se conservará y estará disponible un registro de:
 - i) la identidad del proveedor, del fabricante original, del agente de transporte y/o del destinatario,
 - ii) la dirección del proveedor, del fabricante original, del agente de transporte y/o del destinatario,
 - iii) las órdenes de compra,
 - iv) los conocimientos de embarque, los registros de transporte y de distribución,
 - v) los documentos de recepción,
 - vi) el nombre o la denominación del principio activo,
 - vii) el número del lote del fabricante,
 - viii) los certificados de análisis, incluidos los del fabricante original,
 - ix) la fecha de reanálisis o la de caducidad.

CAPÍTULO 5 — LOCALES Y EQUIPOS

- 5.1. Las instalaciones y los equipos serán adecuados y suficientes como para garantizar el almacenamiento correcto, la protección contra la contaminación (de, por ejemplo, estupefacientes, materiales altamente sensibilizantes, materiales con actividad farmacológica o toxicidad elevadas) y la distribución de principios activos. Deben ser adecuadamente seguros para prevenir el acceso de personas no autorizadas. Los dispositivos de control necesarios para garantizar la calidad del principio activo se calibrarán frente a un estándar certificado trazable y siguiendo un calendario aprobado.

CAPÍTULO 6 — OPERACIONES

Órdenes de compra

- 6.1. El fabricante, importador o distribuidor establecido en la UE del que se adquirieran principios activos estará registrado de conformidad con el artículo 52 bis de la Directiva 2001/83/CE.

Recepción

- 6.2. Las zonas de recepción de los principios activos estarán protegidas de las inclemencias del tiempo durante la descarga. La zona de recepción estará separada de la zona de almacenamiento. Al recibir los envíos se examinarán para comprobar que:
- i) los envases no están deteriorados,
 - ii) están puestos todos los precintos de seguridad, sin signos de manipulación,
 - iii) el etiquetado es correcto, incluida la correspondencia entre la denominación utilizada por el proveedor y la propia, si son distintas,
 - iv) van acompañados de la información necesaria, como, por ejemplo, un certificado de análisis, y que
 - v) el principio activo y el envío corresponden al pedido.
- 6.3. Los principios activos que lleguen desprecintados, con envases dañados o presuntamente contaminados se someterán a cuarentena, físicamente o mediante un sistema electrónico equivalente, y se investigará la causa del problema.
- 6.4. Los principios activos que requieran medidas específicas de almacenamiento, como por ejemplo los estupefacientes, y los productos que requieran una determinada temperatura o humedad de almacenamiento se identificarán inmediatamente como tales y se almacenarán siguiendo instrucciones escritas y de conformidad con las disposiciones legislativas pertinentes.
- 6.5. Si el distribuidor sospecha que un principio activo que haya adquirido o importado es falsificado, lo apartará, físicamente o mediante un sistema electrónico equivalente, e informará de ello a la autoridad nacional competente del país en el que está registrado.
- 6.6. Los materiales rechazados serán identificados, controlados y sometidos a cuarentena para impedir su uso no autorizado en la fabricación y su posterior distribución. Estará disponible un registro de las actividades de destrucción.

Almacenamiento

- 6.7. Los principios activos se almacenarán en las condiciones especificadas por el fabricante (por ejemplo, temperatura y humedad controladas, en su caso), y de tal forma que no se contaminen ni se confundan. Se vigilarán y registrarán las condiciones de almacenamiento. La persona responsable del sistema de calidad revisará los registros con regularidad.
- 6.8. Cuando se requieran condiciones específicas de almacenamiento, la zona de almacenamiento estará cualificada y se utilizará dentro de los límites especificados.
- 6.9. Los locales de almacenamiento estarán limpios y sin basura, polvo ni insectos. Se tomarán las precauciones adecuadas contra derrames, roturas, contaminación por microorganismos y contaminación cruzada.
- 6.10. Existirá un sistema para garantizar la rotación de las existencias, como por ejemplo «que el que primero caduque (fecha de reanálisis) sea el primero que se expide», con verificaciones periódicas frecuentes de que el sistema funciona correctamente. Los programas informáticos de gestión de almacenes estarán validados.
- 6.11. Los principios activos que hayan superado la fecha de caducidad se apartarán de las existencias aprobadas, físicamente o mediante un sistema electrónico equivalente, y no podrán suministrarse.
- 6.12. Si se subcontrata el almacenamiento o el transporte de los principios activos, el distribuidor garantizará que el contratista conozca y cumpla las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte. Se celebrará un contrato escrito entre el contratante y el contratista, que establezca claramente las obligaciones de cada parte. El contratista no podrá subcontratar ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado en virtud del contrato sin la autorización escrita del contratante.

Suministro

- 6.13. Los principios activos solo podrán ser suministrados en la UE por distribuidores registrados de conformidad con el artículo 52 *bis* de la Directiva 2001/83/CE a otros distribuidores, a fabricantes o a farmacias.
- 6.14. Los principios activos se transportarán en las condiciones especificadas por el fabricante y de modo que no afecte a su calidad. En todo momento estarán identificados el principio activo, el lote y el envase. Todas las etiquetas originales seguirán siendo legibles.
- 6.15. Existirá un sistema para identificar fácilmente la distribución de cada lote de principio activo de forma que permita su retirada.

Transmisión de información

- 6.16. Se notificará a los clientes toda información o hecho del que tenga conocimiento el distribuidor y que pueda provocar una interrupción del suministro.
- 6.17. Toda la información en materia de reglamentación o de calidad de un principio activo que los distribuidores reciban del fabricante, la transmitirán al cliente y viceversa.
- 6.18. El distribuidor que suministre al cliente el principio activo especificará el nombre y la dirección de su fabricante original y el número de los lotes suministrados. Se proporcionará al cliente una copia del certificado de análisis del fabricante.
- 6.19. El distribuidor facilitará también la identidad del fabricante original del principio activo a las autoridades competentes cuando así lo soliciten. El fabricante original podrá responder a la autoridad competente directamente o a través de sus agentes autorizados (en este contexto, «autorizados» quiere decir «autorizados por el fabricante»).
- 6.20. Las orientaciones específicas para los certificados de análisis se detallan en EudraLex, volumen 4, parte II, sección 11.4.

CAPÍTULO 7 — DEVOLUCIONES, RECLAMACIONES Y RETIRADAS**Devoluciones**

- 7.1. Los principios activos devueltos se identificarán como tales y se someterán a cuarentena mientras se investiga.
- 7.2. Los principios activos que hayan salido del control del distribuidor solo podrán volver a las existencias vendibles si se cumplen todas las condiciones siguientes:
- i) el principio activo está en su envase original sin abrir, lleva todos los precintos de seguridad y está en buen estado,
 - ii) queda demostrado que el principio activo se ha almacenado y manipulado en las condiciones adecuadas; a tal fin, se debe disponer de información escrita facilitada por el cliente,
 - iii) el período restante de vida útil es aceptable,
 - iv) el principio activo ha sido examinado y evaluado por una persona formada y autorizada para ello,
 - v) no se ha perdido información ni se ha interrumpido la trazabilidad.

Para la evaluación se tendrán en cuenta la naturaleza del principio activo, sus posibles condiciones especiales de almacenamiento y el tiempo transcurrido desde que fue suministrado. Si es preciso, y si hay dudas sobre la calidad del principio activo devuelto, se pedirá consejo al fabricante.

7.3. Se llevarán registros de los principios activos devueltos. La documentación de cada devolución contendrá:

- i) el nombre y la dirección del destinatario que devuelve el principio activo,
- ii) el nombre o la denominación del principio activo, su número de lote y las cantidades devueltas,
- iii) el motivo de la devolución,
- iv) el uso o la eliminación del principio activo devuelto y el registro de la evaluación realizada.

7.4. Solo podrá dar el visto bueno a la reincorporación del principio activo a las existencias vendibles el personal debidamente formado y autorizado. Los principios activos devueltos a las existencias vendibles se incorporarán a la cadena de modo que la rotación de las existencias funcione con eficacia.

Reclamaciones y retiradas

7.5. Todas las reclamaciones recibidas, ya sea oralmente o por escrito, se registrarán e investigarán siguiendo un procedimiento escrito. El distribuidor estudiará toda reclamación por la calidad de un principio activo junto con su fabricante original, para determinar qué medidas procede tomar: para con otros clientes que hubieran recibido el principio activo, ante la autoridad competente, o ambos. La parte pertinente investigará y documentará las razones de la reclamación.

7.6. El registro de la reclamación contendrá:

- i) el nombre y dirección del reclamante,
- ii) el nombre, cargo, en su caso, y número de teléfono de la persona que presenta la reclamación,
- iii) la naturaleza de reclamación, incluidos el nombre y el número de lote del principio activo,
- iv) la fecha de recepción de la reclamación,
- v) las medidas adoptadas inicialmente, incluidas las fechas y la identidad de la persona que las adoptó,
- vi) el seguimiento efectuado,
- vii) la respuesta dada al reclamante y la fecha de la misma,
- viii) la decisión definitiva sobre el lote del principio activo.

7.7. Se guardará registro de las reclamaciones para evaluar las tendencias, la frecuencia por producto y la gravedad, con vistas a tomar más medidas correctoras, en su caso, inmediatas. El registro se pondrá a disposición de las autoridades competentes durante las inspecciones.

7.8. Cuando una reclamación se refiere al fabricante original del principio activo, se incorporará al registro del distribuidor toda respuesta recibida de aquel, con la fecha y la información proporcionada.

7.9. En el caso de una situación grave o que ponga en peligro la vida, hay que alertar a las autoridades locales, nacionales o internacionales y pedirles instrucciones.

7.10. Existirá un procedimiento escrito que defina las circunstancias en las que hay que considerar la retirada de un principio activo.

- 7.11. En el procedimiento de retirada se indicará quién debe evaluar la información, cómo ha de iniciarse la retirada, a quién se debe informar de ello, y cómo se debe proceder con el material retirado. La persona designada (cf. punto 3.1) participará en la retirada.

CAPÍTULO 8 — AUTOINSPECCIONES

- 8.1. El distribuidor efectuará autoinspecciones y llevará un registro de las mismas con vistas al seguimiento de la aplicación y el cumplimiento de las presentes directrices. Estas autoinspecciones se realizarán periódicamente siguiendo un calendario aprobado.
-

ANEXO

Glosario de términos aplicables a estas directrices

Términos	Definición
Lote	Una cantidad concreta de material producido en un proceso o serie de procesos que se espera sea homogénea dentro de los límites especificados. En producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la cantidad producida en un intervalo de tiempo dado.
Número de lote	Una combinación única de números, letras o símbolos que identifica un lote y que permite determinar el historial de producción y de distribución.
Intermediación de principios activos	Toda actividad relativa a la venta o compra de principios activos, que no conlleve contacto físico con los mismos y consista en la negociación independiente y en nombre de otra persona jurídica o física.
Calibración	La demostración de que un instrumento o dispositivo concreto produce resultados dentro de límites especificados, por comparación con los producidos por una referencia o patrón certificado, en un adecuado rango de mediciones.
Destinatario	La persona a la que debe entregarse el envío por tierra, mar o aire.
Contaminación	La introducción no deseada de impurezas químicas o microbiológicas, o de sustancias extrañas, en una materia prima, un producto intermedio o un principio activo durante la producción, el muestreo, el envasado o el reenvasado, el almacenamiento o el transporte.
Distribución de principios activos	Toda actividad consistente en adquirir, importar, conservar, suministrar o exportar principios activos, salvo la intermediación.
Desviación	Alejamiento de una instrucción aprobada o un patrón establecido.
Fecha de caducidad	La fecha colocada en el envase o en las etiquetas de un principio activo que designa el tiempo durante el cual se espera que se mantenga dentro de las especificaciones establecidas de vida útil si se almacena en condiciones definidas, y después de la cual no debe utilizarse.
Principio activo falsificado	Cualquier principio activo del que se da una presentación engañosa con respecto a: <ul style="list-style-type: none"> a) su identidad, incluidos el envase y etiquetado, su nombre o sus componentes en lo que respecta a cualquiera de sus ingredientes y la dosificación de dichos ingredientes; b) su origen, incluidos el fabricante, el país de fabricación y el país de origen, o c) su historial, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados.
Conservación	Almacenamiento de principios activos.
Procedimiento	Una descripción documentada de las operaciones que han de realizarse, las precauciones que se han de tomar y las medidas que se han de aplicar, relacionadas directa o indirectamente con la distribución de un principio activo.

Términos	Definición
Adquisición	Obtener, conseguir o comprar principios activos procedentes de fabricantes, importadores u otros distribuidores.
Gestión del riesgo para la calidad	Proceso sistemático de evaluación, control, comunicación y reconsideración de los riesgos para la calidad de un principio activo durante su vida útil.
Sistema de calidad	La suma de todos los aspectos de un sistema que aplica la política de calidad y garantiza que se cumplen sus objetivos (ICH Q9).
Cuarentena	Situación de los materiales aislados, físicamente o por otros medios eficaces, en espera de una decisión sobre su ulterior aprobación o rechazo.
Fecha de reanálisis	La fecha en que un material debe volverse a analizar para garantizar que sigue siendo adecuado para ser usado.
Suministro	Todas las actividades consistentes en proveer, vender o donar principios activos a distribuidores, farmacéuticos o fabricantes de medicamentos.
Firma	Registro de la persona que realizó una determinada acción o revisión. Este registro puede ser en forma de iniciales, firma completa manuscrita, sello personal o firma electrónica segura y autenticada.
Transporte	Desplazamiento de principios activos entre dos lugares sin almacenarlos durante períodos de tiempo injustificados.
Validación	Un programa documentado que ofrece garantías de que un proceso, método o sistema dados llegará invariablemente a un resultado que cumple criterios de aceptación predeterminados.